

Contribution à l'étude de l'intra dermo réaction à la toxine typhique

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MEDECINE et de PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 23 Novembre 1931

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Pierre PUJOS

Diplômé de Bactériologie

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né à Larrazet (Tarn-et-Garonne), le 29 Janvier 1906



IMPRIMERIE INTERSYNDICALE
LYONNAISE

46, Rue de l'Université, 46
LYON

1931

Contribution à l'étude
de l'intra dermo réaction
à la toxine typhique

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1931 - 1932 — N° 41

Contribution à l'étude de l'intra dermo réaction à la toxine typhique

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MEDECINE et de PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 23 Novembre 1931

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Pierre PUJOS

Diplômé de Bactériologie

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né à Larrazet (Tarn-et-Garonne), le 29 Janvier 1906



IMPRIMERIE INTERSYNDICALE
LYONNAISE

46, Rue de l'Université, 46

Téléphone : Vaudrey 32-55

LYON

1931

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ.
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. ROLLET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC.
Cliniques chirurgicales.	PAVIOT
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique.	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	VORON
Clinique neurologique et psychiatrique	ROLLET
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND.
Clinique des maladies des voies urinaires	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	COLLET
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	GAYET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	NOVE-JOSSERAND
Chimie biologique et médicale	COURMONT.
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	MANCEAU.
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie externe	POLICARD
Pathologie interne	DOYON
Pathologie et Thérapeutiques générales	LERICHE.
Anatomie pathologique	FROMENT
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée, et bactériologie	FAVRE
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique	Etienne MARTIN
Pharmacie et Pharmacologie	X
Hydrologie thérapeutique et climatologie	SAVY
	LEULIER
	PIERY

PROFESSEUR TITULAIRE SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Propédeutique de gynécologie M. CONDAMIN

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance	RHENTER
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER
Applications du radium	NOGIER
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	CHALIER (Joseph)	ROCHET (Ph.)	CHAMBON
ROCHAIX	NOEL	WERTHEIMER	CIBERT
RHENTER	DUMAS	GATE	EPARVIER
MAZEL	DUFOURT	BERNHEIM	GUILLEMINET
SANTY	DEVIC	DECHAUME	MORENAS
CHALIER (André)	GABRIELLE	POLLOSSON	REBATTU Ch.
	MARTIN (J.)		

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :

MM. ARLOING, Président ; THEVENOT Lucien, Assesseur

MM. DUFOURT et MORENAS, Agrégés

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A LA MÉMOIRE DE MA MERE

A MON PERE

A MA FEMME

A MA SŒUR

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES CAMARADES

À MONSIEUR LE PRÉSIDENT DE NOTRE JURY DE THÈSE
LE PROFESSEUR F. ARLOING

Gage de notre attachement et de
notre respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUFOURT

Qu'il nous permette de le remercier. Il fut à la fois pour nous un Maître bienveillant et un conseiller patient.

A NOS JUGES

A NOS MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON

A NOS MAÎTRES DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ
MILITAIRE ET DE L'HÔPITAL DES GENETTES



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Avant propos

Grâce à l'extrême bienveillance de Monsieur le Professeur F. Arloing, qui a bien voulu nous accueillir dans son laboratoire de Bactériologie en 1928, et aussi grâce à Monsieur le Professeur agrégé Dufourt, qui ne ménagea à notre égard, ni ses conseils, ni son dévouement, nous avons pu entreprendre ce travail et le poursuivre sans nous décourager, malgré la grande difficulté qui se rattache à l'étude de l'intra-dermo-réaction à la toxine typhique.

Guidé par de tels maîtres, vers qui notre reconnaissance et notre admiration grandit chaque jour, nous avons pu élaborer ces quelques modestes pages, qui sont pourtant le fruit de trois ans d'études.

Notre reconnaissance ira aussi à Monsieur le Professeur agrégé Gernez, de Lille, qui eut la bonté de nous communiquer le résultat de ses recherches si autorisées.

Ainsi qu'à nos maîtres de l'Ecole du Service de Santé Militaire, Monsieur le Médecin Lieutenant-Colonel Le Bourdellès, agrégé du Val-de-Grâce, et Monsieur le Médecin Commandant Meersmann, agrégé du Val-de-Grâce, qui voulurent bien avec indulgence répondre à nos demandes et souvent les prévenir.

Introduction

La pratique de l'intra-dermo réaction a connu en ces dernières années une vogue bien justifiée. Celle de Schick pour la diphtérie, celle de Dick pour la scarlatine ont donné des résultats assez précis pour qu'on puisse les considérer comme spécifiques et généralement fidèles. Elles ont permis de classer les sujets en « immunisés » et « non immunisés », et, par la suite, d'établir l'indication d'une prophylaxie particulière.

En outre, d'autres réactions, en particulier celle à la tuberculine et celle à l'anatoxine de Ramon, ont décelé l'état allergique d'un sujet.

Cette technique de l'intra-dermo s'est généralisée à l'étude d'autres affections, parmi lesquelles on peut ranger au premier plan la fièvre typhoïde.

Malheureusement, les résultats obtenus à l'égard de cette infection ont été dissemblables. L'interprétation des résultats, voire même leur lecture, semble complètement différente suivant les auteurs et suivant les antigènes employés.

C'est à l'étude de ces divergences d'idées que nous avons consacré ce présent travail, en essayant d'apporter des conclusions basées sur le résultat de nos recherches et sans nous dissimuler la part très grande d'incertitudes qu'elles renferment.

CHAPITRE PREMIER

Historique

Des travaux innombrables ont été entrepris depuis 1900 environ, sur l'intradermo-réaction, relative à l'infection éberthienne ou paratyphique.

A certains auteurs, cette réaction a paru démontrer l'existence d'une « hypersensibilité », à d'autres elle a paru autoriser un diagnostic rétrospectif d'une dothientérie, et à d'autres enfin elle a semblé un test d'immunité. Ces diverses conceptions ont pris jour peu à peu, en se confirmant et en s'opposant tour à tour au gré des expériences et des antigènes utilisés. C'est leur étude que nous allons entreprendre brièvement, en ayant soin d'en marquer les principales étapes.

En 1906, De Waele déclare qu'il est possible d'obtenir, chez des animaux préparés avec des extraits de culture de bacilles typhiques, une réaction thermique analogue à celle observée chez les animaux tuberculeux soumis à l'épreuve de la tuberculine.

Chantemesse, en 1907, constate que l'instillation de toxine typhique crée chez le sujet sain une rougeur légère qui ne reste pas, alors que chez le typhique elle est suivie d'une réaction plus intense et plus durable. L'auteur conçoit ce phénomène comme un élément possible de diagnostic.

Pour Braga, l'ophtalmo-réaction pratiquée avec la toxine de Chantemesse et l'endotoxine de Besredka est toujours négative chez le sujet sain.

Zupnik et Austrian confirment la spécificité de la réaction de Chantemesse.

Krauss, Stenitzer et Goodall, au contraire, la nient formellement.

Bientôt, à cette voie conjonctivale, on préfère la voie cutanée, tout en suivant la technique de Von Pirquet, c'est-à-dire en employant, soit des toxines, soit des émulsions microbiennes.

Les premiers, Krauss, Lusenberger et Russ pratiquent des réactions cutanées et déclarent qu'elles n'ont qu'une valeur diagnostique très relative dans la fièvre typhoïde.

Richard Link essaie la cuti-réaction avec des bacilles tués (Eberth, paratyphiques, coli). Il remarque chez les anciens malades une réaction positive qui lui paraît en rapport avec le taux d'agglutination du sérum du sujet. Mais le peu de cas envisagé par cet auteur ne lui a pas permis de conclure d'une manière formelle.

Avec Carlo Vallardi, les recherches s'étendent, et l'idée de comparer cette nouvelle réaction aux réactions déjà connues se fait jour. Il semble à cet auteur

qu'une réaction à la toxine typhique obtenue chez un sujet atteint de dothientérie, ne peut être différenciée de celle obtenue à la tuberculine, que par des méthodes histologiques.

Deehan, avec une émulsion stérilisée de bacilles typhiques virulents, distingue trois degrés dans l'intensité des phénomènes cutanés. Pour lui, la réaction est positive chez les anciens typhiques, négative chez les sujets sains.

Par contre, Beckers, avec une solution de 1 mmgr. de toxine typhique dans 1 cc. d'eau distillé, n'obtient aucune réaction chez trois typhiques.

Chauffard et Troisier, en 1909, essayant de reproduire expérimentalement les taches rosées lenticulaires, et utilisent pour cel ala toxine typhique de Merck dosée au 1/10 de la dose mortelle pour un cobaye de 250 gr. Ils diluent à quatre taux différents cette toxine et ils concluent :

a) Que la réaction cutanée est plus congestive dans les concentrations fortes ;

b) Que, même à une dilution très grande, un sujet sain peut réagir ;

c) Que la valeur diagnostique de la réaction est basée sur la différence d'intensité des phénomènes cutanés ;

d) Que la sensibilité trop grande d'une telle réaction empêche de « pouvoir donner des résultats pratiques utiles » ;

e) Que la toxine à faible taux, par son action locale, peut déterminer une tache rosée lenticulaire ;

f) Que chez le malade, la variabilité des taches len-

ticulaires relèverait d'une « *sensibilisation anaphylactique* » de l'organisme.

Plus tard, Goodman et Sutter, suivant la méthode de Link, trouvent des résultats peu favorables à cette méthode.

Mais Floyd et Barket, au contraire, semblent montrer la spécificité d'une telle réaction.

Gay et Force, en 1913, érigent une nouvelle technique. Sur la peau rasée, ils pratiquent une friction avec une émulsion de bacilles typhiques tués. Cet antigène, auquel les auteurs ont donné le nom de « *typhoïdine* », est obtenu avec une culture de cinq jours de bacilles d'Eberth en bouillon glycéринé concentré au 1/10. La réaction positive est une auréole indurée qui apparaît quelques heures après la friction.

Pratiquée sur des sujets non typhiques, cette méthode a donné 85 % de résultats négatifs, alors que chez les vaccinés elles s'est montrée toujours positive.

Pour Gay et Force, il y aurait là un indice « d'immunité antityphique ».

Mais ces auteurs, en collaboration avec Claypole, modifièrent leur antigène. Ils précipitent la culture, lavent le précipité à l'alcool et à l'éther, et sèchent dans le vide. Ils obtiennent ainsi une poudre qu'ils mettent en suspension dans de l'eau physiologique phénolée. Ce composé nouveau donne à Gay et à ses collaborateurs 97 % de résultats positifs chez les anciens typhiques.

Toutes ces recherches ont été reprises par Nichols qui montre :

Que les phénomènes locaux, parfois très intenses, obtenus par l'injection de vaccin chez des sujets antérieurement vaccinés ou ayant eu la typhoïde, peuvent être interprétés comme les signes d'une immunité réelle, mais aussi comme les témoins d'une sensibilisation ou d'une endo-intoxication.

Avec la typhoïdine de Gay, Nichols obtient 75 % de résultats positifs chez les vaccinés ou anciens typhiques. Dans une autre série de recherches, il ne constate que 64 % de résultats positifs.

Enfin, la typhoïdine et la paratyphoïdine donnent respectivement 75 % et 66 % de résultats positifs chez les vaccinés ou anciens typhiques.

Les conclusions de Nichols sont :

a) Qu'une réaction positive ne prouve par l'immunité ;

b) Qu'il peut y avoir une réaction de groupe ;

c) Qu'il s'agit plutôt d'une sensibilisation « *an indication of typhoid proteid sensitization* ».

Kilgore et Alstadt confirment les résultats de Gay. Pour Austrian et Bloomfield, il est impossible de différencier, par la voie cutanée, les sujets sains de ceux qui ont eu la typhoïde ou ont été vaccinés.

Kolmer et Berge essayent expérimentalement sur le lapin, immunisé au préalable, de faire apparaître la réaction à la typhoïdine et d'établir, en injectant une culture d'Eberth vivante par voie intra-veineuse, un rapport entre la réaction cutanée et le taux d'immunité. Résultats irréguliers et inconstants.

Ces auteurs continuant leurs recherches *in vitro*, montrent qu'il n'y a pas de relation entre le pouvoir

bactéricide, le taux d'agglutination et la réaction à la typhoïdine. Néanmoins, ils trouvent, chez les sujets à réaction positive, la présence d'agglutinines et de sensibilisatrices. Ils concluent, comme Nichols, que la réaction à la typhoïdine montre, lorsqu'elle est positive, une sensibilisation à la protéine du bacille d'Eberth.

Répondant à ces résultats opposés aux leurs, Gay et Lamb rapportent une nouvelle statistique, toujours favorable à leur ancienne conception et remarquent que le pourcentage des réactions positives est moins grand à mesure qu'on s'éloigne de la date de vaccination. Ils supposent que les réactions positives obtenues chez des sujets apparemment sains seraient dues à une typhoïde passée inaperçue ou à la notion de porteurs de bacilles typhiques.

Force et Stevens, après de nombreuses recherches, concluent qu'une intra-dermo négative aux bacilles tués après vaccination signifie immunisation insuffisante.

Meyer, Christiansen et Meyer obtiennent des résultats positifs chez des lapins neufs et chez des lapins vaccinés avec des bacilles typhiques. En outre, ils peuvent faire apparaître la réaction avec des extraits typhiques, paratyphiques et dysentériques. Ces auteurs concluent qu'il existe un rapport entre la constitution chimique d'une protéine et son action anaphylactisante, et que les réactions analogues obtenues avec différents antigènes sont dues au fait que ceux-ci contiennent tous un groupement spécifique ayant sensibilisé l'organisme de manière à provoquer des réactions cutanées analogues.

Pour Mazza, qui pratique l'intra-dermo à la fois chez les enfants et chez les adultes, les résultats obtenus ne sont pas spécifiques. Cet auteur n'établit pas de relations entre le taux d'agglutination et l'intensité de la réaction.

Achard et Bloch, ayant trouvé, d'une part, une réaction positive chez quatre témoins et une seule réaction positive chez trois entéro vaccinés, et, d'autre part, deux intra-dermos négatives le 16^e et le 20^e jour après la vaccination chez une femme dont la réaction de déviation avait été positive onze jours après une vaccination par le bili-vaccin, déclarent que :

l'intra-dermo réaction ne donne pas de résultats très sûrs et qu'elle nécessite pour cet usage des précautions qu'il conviendrait de définir avec plus de précision.

Gernez, à son tour, reprenant ces diverses recherches avec des bacilles tués par la chaleur, arrive à des conclusions fort intéressantes que nous allons étudier. Cet auteur emploie une émulsion à 500 millions de germes par cc., qui provoque une rougeur diffuse apparaissant quelques heures après l'injection et qui atteint son maximum vers la 30^e heure, pour disparaître au bout de trois jours. Gernez tient compte, dans la lecture des résultats, de la dimension de la zone érythémateuse, et établit un rapport entre son intensité et la concentration de l'émulsion microbienne. Celle-ci d'ailleurs peut être chauffée à 100°, ou mélangée à du sérum de sujet vacciné, sans que la réaction soit influencée.

Pratiquant ainsi l'intra-dermo chez toutes sortes

de sujets (vaccinés, non vaccinés, anciens typhiques, malades atteints d'infection non éberthienne), l'auteur en arrive aux conclusions suivantes :

1° *L'intra-dermo pratiquée avec des émulsions de bacilles d'Eberth et de paratyphiques est une réaction cutanée d'hypersensibilité liée à l'infection par ces germes ou à la vaccination contre ces germes ;*

2° *Cette réaction est susceptible de ne devenir nettement apparente chez les typhiques et paratyphiques qu'après la défervescence, à cause de l'énergie plus ou moins marquée que présentent vis-à-vis des germes infectieux les malades au cours de leur pyrexie ;*

3° *Que l'hyper-immunisation (vaccination antityphique intensive) peut inhiber partiellement la réaction cutanée chez des sujets antérieurement vaccinés (anergie de saturation) ;*

4° *Que cette réaction n'est pas étroitement spécifique, puisque le Bacterium coli se comporte fréquemment, en injections intradermiques, comme les germes du groupe Eberth-paras ;*

5° *Enfin, que si cette réaction est liée à l'infection ou à la vaccination, elle ne semble pas être une réaction d'immunité.*

Dans une communication plus récente, Gernez déclare que l'intra-dermo n'est pas suffisamment spécifique pour être utilisée pour le diagnostic, ni pour la prophylaxie des infections typho-paratyphiques.

Tout récemment, Teissier, Reilly, Rivalier, Cambassédès et Delalande ont publié un mémoire relatif à l'infection et à l'allergie typhique.

Le premier soin de ces auteurs a été de substituer

aux antigènes déjà employés, une solution aqueuse de protéines extraites par broyage des corps microbiens et soumise durant un mois à l'action du formol pour lui enlever toute toxicité. Cette méthode permet d'éliminer les fausses réactions qui se produisent à l'état normal dans les 2/3 des cas (tout sujet ayant en effet un degré de sensibilité à l'égard de l'antigène typhique.

Pour Teissier et ses collaborateurs, la réaction positive est fréquente chez les typhiques, à mesure que l'évolution se fait et surtout s'il s'agit de cas moyens. Il y aurait ainsi 90 % de résultats positifs.

Dans les cas graves, *l'état allergique est très faible ou nul, et cela durant toute l'évolution*. En outre, cet état est d'autant plus précoce et rapide que l'infection est plus bénigne.

La réaction cutanée, considérée par les auteurs parisiens comme une intolérance locale survenant chez un malade, semble indiquer :

l'aptitude réactionnelle de l'organisme à l'égard de l'agent infectant, et surtout elle affirme sa capacité de défense par la production d'une inflammation locale, facteur capable de modifier désormais toute l'évolution.

A l'égard des vaccinés, des remarques semblables peuvent être faites. La vaccination détermine dans l'organisme, à une plus faible degré, le même état d'allergie qu'engendre l'infection.

Pour conclure, Teissier et ses élèves déclarent :

Qu'au degré de gravité près, l'intolérance acquise par l'homme ou l'animal à l'égard des albumines

constitutives du bacille d'Eberth et des bacilles paratyphiques (substratum de l'état d'allergie), ne peut actuellement du moins qu'être arbitrairement distraite du cadre de l'anaphylaxie.

Le Bourdellès, avec des filtrats de culture de huit jours, trouve des résultats comparables absolument à ceux de Teissier et de Gérnez. Les sujets vaccinés réagissent alors que les sujets sains ne présentent aucune réaction. Il s'agirait, pour cet auteur, d'une hypersensibilité protéinique.

De même, Reitani a eu des résultats positifs dans 72 % des cas, chez des sujets antérieurement vaccinés ou atteints d'une typhoïde ou d'une paratyphoïde.

Il résulte de cet historique que trois opinions se font face :

- a) celle qui refuse toute spécificité à la réaction ;
- b) celle qui fait de cette réaction un test d'immunité ;
- c) celle qui la considère comme un phénomène allergique assimilable à un phénomène anaphylactique.

Joignons à ces trois hypothèses celle de MM. les Professeurs Arloing et Dufourt, telle qu'elle se dégage de leur communication à l'Académie (juin 1929), à laquelle ils ont bien voulu nous laisser collaborer.

Nous avons vu que les sujets sains réagissent, alors que les convalescents de typhoïde ou les vaccinés présentent une réaction faible ou même nulle. Nous avons été tentés, devant la presque constance de nos résultats, à comparer l'I.D.R. à la toxine typhique à celle de Shick et de Dick. L'absence de réaction cuta-

née signifierait que le sujet est immunisé, la présence de réaction indiquerait un état de sensibilisation ou d'allergie. Devant les objections qui nous ont été faites, nous avons repris l'étude de cette question avec d'autres toxines. Nos résultats ont été divergents, et l'interprétation première que nous avons cru pouvoir esquisser de l'intra-dermo réaction à la toxine typhique nous apparaît contestable à l'heure actuelle. Mais nous ne pouvons, d'autre part, nous rallier à aucune des théories émises. Et les phénomènes qui semblent régir la réaction nous paraissent essentiellement variables avec les antigènes employés.

CHAPITRE II

Technique de l'intra dermo.

Ses modalités

Antigènes employés

L'intra-dermo, telle que nous la pratiquons, consiste à injecter dans l'épaisseur du derme, à la face antérieure du bras ou de l'avant-bras 1/10 cc. de l'antigène typhique. Cette injection doit se faire avec une aiguille fine, souple et à biseau court. On voit se former, immédiatement au-dessus du point de contact de l'aiguille avec la peau, une petite surélévation de la grosseur d'un petit pois. Au bout de quelques minutes, elle disparaît et fait place à une rougeur.

Celle-ci, d'abord pâle, se fonce et s'élargit dans les heures qui suivent l'injection, pour atteindre son maximum entre la 12^e et la 20^e heure. Il s'agit alors dans ce cas (réaction positive) d'une plaque érythémateuse, au contour bien délimité par un liseré rouge foncé et dont la partie centrale est le siège d'une inflammation moins intense, mais facilement perceptible. Au palper, on peut avoir une sensation très nette de chaleur. Néanmoins, dans la plupart des cas, l'in-

jection ne provoque aucune réaction générale ni thermique. Cet érythème expérimental persiste 24 heures avec la même intensité, pour s'atténuer peu à peu et disparaître au bout de 2 à 4 jours. Les dimensions de la zone inflammatoire varient environ entre 2 et 10 cm. de diamètre.

Dans le cas où la réaction est négative, on ne remarque rien de particulier au point de piquûre, si ce n'est la trace même de l'aiguille, qui se traduit par un petit point presque imperceptible, entièrement seul, sans auréole inflammatoire autour de lui.

Antigènes

C'est bien l'antigène typhique qui provoque cette réaction, car l'intra-dermo pratiquée avec un bouillon filtré non ensemencé donne des résultats négatifs.

Nous avons d'abord employé le filtrat sur bougie Chamberlau L3, d'une culture d'Eberth de huit jours en bouillon ordinaire. Après nous être assuré que l'antigène ainsi obtenu était stérile, en le chauffant à 58° pendant une heure et en l'ensemencant à nouveau en eau peptonée, nous l'avons mis en ampoules parfaitement aseptiques. Il s'agissait vraisemblablement de l'exotoxine du Bacille d'Eberth.

Plus tard, nous avons entrepris d'isoler l'endotoxine du bacille typhique, de cultures âgées de 16 à 18 heures, en utilisant un bactériophage très actif. L'antigène ainsi obtenu était stérilisé à l'étuve à 58° pendant une heure, et mis en ampoules d'une manière rigoureusement aseptique.

Afin de multiplier nos expériences, et afin de pouvoir comparer entre elles les diverses théories émises sur la valeur de cette intra-dermo, nous avons employé un autre antigène qui n'était autre qu'une culture du Bacille d'Eberth sur gélosé, vieille de 24 heures et émulsionnée dans de l'eau physiologique. Le mélange obtenu était porté à l'étuve à 58°. Il s'agissait donc d'un vaccin.

Ainsi, nous avons essayé de nous rendre compte si la toxine typhique était aussi maniable que la toxine diphtérique, et si nous pouvions, dans nos recherches établir l'existence de réactions d'immunité et de réactions allergiques. Malheureusement, nous n'avons pu expérimenter sur de nombreux sujets, par suite de la difficulté où nous nous trouvons d'ordinaire, pour faire subir plusieurs intra-dermos à un même sujet, technique pourtant nécessaire si l'on veut comparer les réactions entre elles.

Il résulte donc que ce sont les trois antigènes :

exotoxine,
endotoxine,
vaccin,

qui nous ont permis d'effectuer nos recherches à la fois chez

des sujets sains,
des convalescents de fièvre typhoïde,
des sujets typhiques,
des anciens typhiques,
des vaccinés.

Nous allons d'ailleurs, dans notre prochain chapitre, exposer quels ont été nos résultats.

CHAPITRE III

Sujets sains

La première expérience que nous avons tentée avec l'exotoxine sur de tels sujets fut effectuée à l'Hôpital Saint-Eugénie, dans le service de Monsieur le Professeur agrégé Dufourt. Il s'agissait de femmes n'ayant pas eu la typhoïde et n'ayant pas été vaccinées. Or, le lendemain, au moment de la lecture des I. D., sur 21 sujets, un seul n'avait pas réagi : à l'interrogatoire, nous apprîmes que cette femme, nouvellement rentrée dans le service, avait eu la typhoïde lors de l'épidémie lyonnaise 1928-29.

Ce premier résultat encourageant nous permit de continuer nos recherches, et deux autres réactions négatives furent obtenues aux pavillons 4 et 2, chez d'anciens typhiques.

En outre, nous avons expérimenté sur deux nourrissons à l'hôpital de Debrousse et sur trois enfants

âgés de 5 à 10 ans. Aucun n'avait eu la fièvre typhoïde et n'avait subi de vaccination : toujours la réaction fut positive.

Récemment, en employant deux antigènes, filtrat de culture et vaccin, dont les modalités d'obtention ont été exposées à un chapitre précédent, nous avons pu, chez dix soldats de la caserne de la Part-Dieu, sains et non vaccinés, obtenir des résultats suivants :

Avec le filtrat

6 résultats légèrement positifs.
4 résultats négatifs.

Avec le vaccin

9 résultats positifs,
1 résultat légèrement positif.

Le vaccin, d'ailleurs, a donné chez certains sujets une très forte réaction, la zone érythémateuse atteignant parfois près de 10 cm. de diamètre.

Chez six autres soldats, avec une culture bactériophagée et un filtrat de culture, nous avons eu :

Avec la culture bactériophagée
(endotoxine)

3 résultats légèrement positifs,
3 résultats très positifs.

Avec le filtrat
(exotoxine)

5 réactions légèrement positives,
1 réaction positive.

En résumé, nous avons pu évaluer à 83 % environ les résultats positifs obtenus chez les sujets sains, sans tenir compte de la nature de l'antigène employé. Mais, d'une manière générale, il semble que les sujets réagissent plus fortement à l'intra-dermo pratiquée avec du vaccin microbien. Les autres antigènes, filtrat et culture bactériophagée, sont moins fidèles.

Convalescents de typhoïde

Ici le résultat semble varier suivant le moment où l'on pratique l'I. D. Il nous a semblé bon cependant d'attendre au moins les quinze premiers jours de la convalescence pour tenter l'I. D.

Les résultats suivants paraissent montrer d'une manière suffisante les raisons de notre choix, en tenant compte assurément des modalités de réaction inhérentes à chaque sujet. Ainsi, tel individu réagit encore après 13 jours, alors que tel autre ne réagit plus au bout de 9 jours.

Onze enfants, dont la convalescence remontait entre 3 et 60 jours environ, nous ont donné les résultats suivants :

ENFANTS :

L.A.	apyrétique depuis	3 jours	...	I.D.R.	<i>négative</i>
G.P.	—	6	—	...	<i>positive.</i>
G.L.	—	6	—	...	<i>positive.</i>
I.J.	—	7	—	...	<i>légèrem. positive.</i>
D.J.	—	9	—	...	<i>positive.</i>
B.N.	—	9	—	...	<i>positive.</i>
P.R.	—	11	—	...	<i>négative.</i>
C.C.	—	13	—	...	<i>positive.</i>
B.C.	—	13	—	...	<i>légèrem. positive.</i>
G.H.	—	17	—	...	<i>légèrem. positive.</i>
P.A.	—	25	—	...	<i>légèrem. positive.</i>

ADULTES :

CL.L.	—	85	—	...	<i>négative.</i>
C.L.	—	60	—	...	<i>négative.</i>

Nous remarquons que sur les 9 réactions positives, 4 l'étaient très légèrement, et cela entre 13 et 25 jours.

Dans le service de Monsieur le Professeur Chaliér, une première série d'intra-dermo fut tentée chez trois femmes hospitalisées pour typhoïde et se trouvant en pleine convalescence. Sauf une qui présentait de temps à autre des poussées de température très aiguës, et qui eut une réaction très positive, les deux autres furent franchement négatives.

Cette année, toujours dans le service de Monsieur le Professeur Chaliér, à la Croix-Rousse, nous avons pratiqué l'I. D. R. chez quatre hommes dont l'apyrexie remontait respectivement à 11, 8, 13 et 4 jours. Nous avons obtenu les résultats suivants :

V.	après 11 jours.....	réaction	<i>négative.</i>
D.	— 8 —	—	<i>positive.</i>
W.	— 13 —	—	<i>très léger. positive.</i>
N.	— 4 —	—	<i>très léger. positive.</i>

A cette occasion, nous avons constaté qu'en dépit du délai observé pour pratiquer l'I. D. R., l'intensité et la rapidité d'apparition de celle-ci semblait être en raison indirecte du taux d'agglutination de chaque sujet. En effet:

				Réaction
Pour V.	le taux d'agglutination	était de	1/250	<i>négative.</i>
— D.	—	—	1/100	<i>positive.</i>
— N.	—	—	1/50	<i>léger. posit.</i>
— W.	—	—	1/50	<i>léger. posit.</i>

Tous ces résultats, joints à ceux obtenus chez des sujets sains semblaient nous donner le droit d'interpréter la disparition de l'intra-dermo réaction comme un phénomène d'immunité et de vaccination.

Mais souvent il ne paraissait s'agir que d'une immunité très incomplète, la réaction persistant affaiblie dans la convalescence.

Au cours de la typhoïde

Nous avons examiné 25 sujets au cours de la fièvre typhoïde.

16 adultes ont tous présenté, du 5^e au 20^e jour une I. D. R. fortement positive.

6 enfants, dont la maladie était en cours, ont également donné une I. D. R. positive. L'un d'eux, atteint d'une forme particulièrement sévère, était au 18^e jour d'une fièvre à 40°.

3 typhiques enfants ont eu des I. D. R. négatives. Dans ces trois cas, il s'agissait de formes très prolongées arrivées à la période décroissante. Ces sujets avaient tous dépassé le 30^e jour de maladie, mais n'étaient cependant pas apyrétiques, ni franchement convalescents.

2 petites filles du service de Monsieur le Docteur Péhu, en convalescence de typhoïde, nous ont donné deux réactions négatives au début du 4^e septennaire.

Il résulte de ces divers contrôles, que nous avons trouvé dans les débuts et au cours de la typhoïde, des I. D. R. positives, mais que vers la fin de la maladie, au 4^e septennaire notamment, nous avons, au contraire, des réactions négatives. Sans doute le nombre trop restreint de malades examinés ne permet pas des conclusions définitives.

Toutes ces recherches ont été faites avec le même antigène, qui était une exotoxine. Il aurait été bon de changer d'antigène et de voir si les mêmes données étaient obtenues avec des antigènes différents.

Quoi qu'il en soit, nous avons pensé que, en comparant ces résultats avec ceux obtenus au cours de la fièvre typhoïde, on pouvait déduire les faits que nous avons observés : une tendance à immunité dans la négativité de la réaction. Mais ces résultats, comme nous l'avons dit précédemment, ont été contredits par certains auteurs, et il y a lieu pour l'instant de s'abstenir de conclure d'une manière ferme.

Anciens typhiques

Nous avons examiné 16 sujets ayant eu la typhoïde à des époques différentes. Les résultats obtenus ont été très dissemblables. Il ne semble pas non plus qu'on puisse dégager, d'expériences sur de tels sujets, une conclusion précise.

Quoi qu'il en soit, voici les résultats obtenus :

1 enfant ayant eu la typhoïde il y a 4 mois. I.D. *négative*.

1 Sœur hospitalière — — 5 — . — —

M.D. ayant eu la typhoïde il y a 5 mois. — —

A.M. — — — 21 ans.. I.D. *positive*.

M.X. — — — 30 — .. — —

L.M. — — — 30 — .. — —

Dans une autre série d'expériences effectuées récemment à l'hôpital Sainte-Eugénie, dans le service de Monsieur le Professeur agrégé Dufourt, nous avons eu les résultats suivants :

M^{lle} A. fièvre typhoïde il y a 25 ans... I.D.R. *négative*.

— Q. — — 26 — ... — —

— T. — — 16 — ... — —

Sœur B. — — 29 — ... — —

récidive il y a 3 ans... — *positive*.

M. F. fièvre typhoïde il y a 15 ans... — —

Sœur A. — — 3 — ... — *légère. positive*.

— F. — — 3 — ... — *très positive*.

— B. — — 3 — ... — *positive*.

A.D. — — 20 — ... — *négative*.

Ainsi nous avons obtenu 9 réactions positives, 7 réactions négatives. Les mêmes remarques concer-

nant les convalescents de la fièvre typhoïde peuvent être énoncées pareillement à l'égard des anciens typhiques.

Ou bien l'immunité s'établit mal chez certains sujets, comme Sœur B..., qui contracte la fièvre typhoïde en 1902 et 1928, et garde une réaction positive, ou bien le phénomène allergique est inconstant, puisque sur 16 anciens typhiques, 9 seulement réagissent.

On voit sans peine la difficulté de conclure devant de tels résultats. Cette difficulté d'ailleurs ne fait que s'accroître en considérant les résultats obtenus chez les vaccinés, dont le chapitre suivant va traiter.

Vaccinés

Nous avons pu examiner un assez grand nombre de vaccinés, en pratiquant chez eux plusieurs intra-dermos avec différents antigènes dont nous signalerons la nature au fur et à mesure de leur emploi.

Nous diviserons l'étude de ces sujets en deux parties :

- a) les vaccinés par le lipo-vaccin ;
- b) les vaccinés par le T. A. B. chauffé.

A. — Vaccinés par le lipo-vaccin.

Notre première expérience fut tentée chez nos camarades de l'Ecole du Service de Santé militaire en 1929. Nous avons pris au hasard 21 sujets qui se sont bénévolement mis à notre disposition. Voici les résultats des intra-dermos pratiquées avec un filtrat de culture :

17 sujets ayant été vaccinés en novembre 1926, 1927 et 1928 avec 1 cc. de lipo-vaccin, ont eu tous une réaction absolument négative.

1 sujet vacciné seulement en 1928, avec la même dose de lipo-vaccin, soit 1 cc., a eu lui aussi une réaction négative.

Par contre, les 3 derniers sujets ont réagi violemment. Il s'agissait de :

H.	vacciné en	1927 et 1928		I.D.R.	<i>positive.</i>
R.	—	1926		—	<i>très positive.</i>
D.	—	1928		—	<i>positive.</i>

N'avions-nous pas le droit d'interpréter l'I. D. comme une réaction de sensibilisation et de reconnaître l'insuffisance de l'immunisation chez H., R. et D., qui étaient le moins solidement vaccinés ?

Quant à L., on pouvait émettre l'hypothèse que certains sujets s'immunisent plus vite que d'autres, et qu'une seule injection de vaccin leur suffit pour négativer l'intra-dermo réaction.

De toute manière, en examinant impartialement ces résultats, pouvait-on logiquement penser à une réaction allergique chez les trois derniers sujets ? Nous ne l'avons pas cru. Nous avons fait de la réaction négative des 17 élèves de l'Ecole de Santé, un test d'insuffisante immunité, ou plutôt de non immunité.

D'autre part, trois nourrissons vaccinés par Monsieur le Professeur agrégé Dufourt avec 1/3 puis 1/2 cc. de lipo-vaccin et éprouvés avec un filtrat de culture, 12 jours après la seconde vaccination ont donné :

le premier une I. D. R. positive,

le second une I. D. R. faiblement positive,

le troisième une I. D. R. franchement négative.

Où le délai observé pour tenter l'I. D. chez de tels sujets n'était pas assez long pour obtenir chez les deux derniers enfants une réaction allergique, ou bien ces deux derniers s'immunisaient plus vite que le premier. C'est à cette seconde hypothèse que nous nous sommes rallié.

Sans vouloir imputer au lipo-vaccin certaines défaillances dans l'élaboration de l'immunité chez quelques sujets, nous avons cru bon d'éprouver d'autres individus soumis au vaccin T. A. B. chauffé.

Voici quels ont été nos résultats, d'ailleurs opposés aux précédents.

B. — Vaccinés par le T. A. B. chauffé.

Dans le service de Monsieur le Médecin Commandant Meersmann, agrégé du Val-de-Grâce, à l'Hôpital militaire Desgenettes, nous avons tenté l'intra-dermo chez quatre jeunes soldats vaccinés au T. A. B. Nous eûmes les réponses suivantes :

M. vacciné en 1930	I.D. négative.
R. — 1931 (2 mois avant l'I.D.)..	— —
T. — 1931 — — — —	— —
B. — 1929	— —
— 1930	— —

Auparavant, en 1929, dans le service de Monsieur le Médecin Commandant Collignon, agrégé du Val-de-Grâce, nous avons expérimenté sur quatre sujets, dont trois Tunisiens. Les résultats avaient été les suivants :

X. vacciné en 1926	I.D. positive.
Sujet tunisien 1928	— —
Y. — 1927	— —
Sujet tunisien 1928	— —
* Z. — 1928	— —
Sujet tunisien	
F. — 1928	— négative.
Sujet français	

La vaccination par le T. A. B. comportait deux injections, à un mois d'intervalle, de 1 cc. 1/2 de vaccin T. A. B. chauffé. X., par conséquent, avait subi 4 injections, tout comme Y., Z. et F. n'en avaient eu que 2. Or, de ces quatre individus, un seul n'a pas réagi : c'est le Français, pourtant vacciné à la même époque et avec la même dose de vaccin que le dernier des sujets tunisiens. Pourquoi ? Les Africains du Nord sont-ils plus sensibles que les Européens au Bacille d'Eberth et à ses protéines, ou bien au contraire ne s'immunisent-ils pas aussi vite ? Cette hypothèse a été soutenue déjà non sans raison.

Poursuivant nos recherches, nous avons dû à la bienveillance de Monsieur le Médecin Commandant Meersmann de pouvoir expérimenter sur un certain nombre de jeunes soldats à la caserne de la Part-Dieu. Il s'agissait de sujets sains, n'ayant jamais eu la typhoïde. Nous leur avons fait subir deux séries de deux intra-dermos, l'une avant, l'autre un mois après la vaccination. Il faut bien spécifier que les sujets n'ont reçu qu'une seule dose de vaccin T. A. B.

Voici ce que nous ont donné ces soldats :

La première série d'intra-dermos a été effectuée au bras droit, avec une culture de 8 jours filtrée (exotoxine), au bras gauche avec une culture bactériophagée (endotoxine). Un mois après la vaccination, les mêmes antigènes ont été employés de la même manière.

1 ^e I. D. (avant vaccination)		2 ^e I. D. (après vaccination)	
FILTRAT de CULTURE	CULTURE Bactériophagie	FILTRAT de CULTURE	CULTURE Bactériophagie
A. légèrement posit.	positive	très positive	légèrem. posit.
G. id.	légèrem. posit.	positive	id.
P. id.	positive	légèrem. posit.	id.
B. id.	positive	très positive	id.
R. id.	positive	positive	id.
T. id.	légèrem. posit.	très positive	négative
Ch. id.	positive	positive	légèrem. posit.
K. id.	positive	très positive	très positive
B. id.	légèrem. posit.	positive	positive
Ga. id.	légèrem. posit.	positive	légèrem. posit.
D. id.	négative	positive	positive
P. id.	légèrem. posit.	positive	positive
V. id.	id.	positive	négative
P. id.	id.	positive	négative
B. id.	id.	légèrem. posit.	positive
C. négative	négative	très positive	légèrem. posit.
P. id.	négative	négative	légèrem. posit.
L. id.	négative	très positive	négative
G. id.	négative	légèrem. posit.	légèrem. posit.
F. id.	négative	légèrem. posit.	légèrem. posit.
S. id.	légèrem. posit.	légèrem. posit.	légèrem. posit.
Fe. id.	légèrem. posit.	positive	légèrem. posit.
E. positive	positive	positive	légèrem. posit.
C. positive	positive	très positive	très positive

La lecture de ces intra-dermos fut faite 24 heures après l'injection de l'antigène dans le derme. Or, après la première série de ces intra-dermos, et à l'ins-
tigation de Monsieur le Professeur Meersmann, nous avons eu la curiosité de lire à nouveau le résultat quatre jours après, dans le but de constater l'exis-
tence ou non d'une réaction durable, que nous au-
rions pu assimiler à une réaction toxinique, la réac-
tion passagère étant le test de l'allergie.

Voici ce que nous pûmes constater :

Tous les sujets examinés montrèrent une réaction négative, sauf quelques-uns dont les résultats vont suivre. On remarquera aisément que la culture bactériophagée a donné une réaction plus durable que le filtrat.

Examen des sujets quatre jours après l'intra-dermos

<i>Filtrat de culture</i>		<i>Culture bactériophagée</i>
B.	légèrement positive	légèrement positive
L.	—	—
C.	négative	—
B.	positive	—
T.	négative	—
P.	négative	—
K.	positive	—
R.	négative	—
J.	légèrement positive	positive
K.	—	positive

Ainsi donc, les intra-dermos pratiqués à la Part-Dieu avec un filtrat de culture ont paru, d'une manière générale, être exagérées par une seule vaccination. Il semble bien, dans ce cas, qu'il s'agisse d'un phénomène de sensibilisation ou d'allergie. En tout cas, c'est la première fois que nous pouvions avoir des sujets à notre disposition avant et après vaccination, et nous devons reconnaître qu'une réaction auparavant négative peut devenir positive, ou bien, si elle se trouvait déjà positive, elle peut s'exagérer.

Quel rapprochement tenter avec les résultats obtenus

nus à l'Ecole du Service de Santé militaire, puisque le même antigène nous donne des résultats absolument opposés ? Mais cet antigène est-il toujours comparable à lui-même ? Les bacilles d'Eberth qui l'ont élaboré ont-ils une virulence comparable ? Le délai de un mois observé pour la seconde série d'intra-dermos était-il suffisant ? La réaction allergique ne peut-elle pas s'atténuer et faire place à un état d'immunité antitoxique ?

Il est vraiment étonnant d'avoir obtenu des résultats aussi profondément divergents avec le même antigène chez deux lots de sujets vaccinés. Comme on l'a vu, nos camarades élèves de l'Ecole de Santé, qui avaient subi plusieurs vaccinations échelonnées sur plusieurs années, ont montré, dans la proportion de 17 sur 20, une I. D. R. entièrement négative. Les trois qui ont réagi plus ou moins étaient précisément ceux qui avaient été les moins vaccinés. N'est-ce pas la répétition des vaccinations qui a fait succéder au stade d'allergie un stade d'immunité très net ?

Le second lot de nos vaccinés fournis par les soldats de la caserne de la Part-Dieu nous montre au contraire, d'une façon indiscutable, qu'un vaccin unique n'a pas suffi à négativer des intra-dermos positives avant vaccination, et que, d'autre part, des sujets qui avaient une réaction négative avant vaccination, avaient pris une réaction positive après vaccination. Ces faits montrent qu'incontestablement il se produit une réaction de sensibilisation ou plus probablement d'allergie chez ces soldats ayant subi une seule vaccination.

Rien ne prouve que les mêmes sujets revaccinés dans les conditions analogues à celles des élèves de l'Ecole de Santé ne prendraient pas à un moment donné une I. D. négative. Car enfin, les faits d'observation ont leur valeur, et on ne peut nier ce que nous avons observé d'une manière indiscutable sur les élèves de l'Ecole de Santé, dont 16 avaient été vaccinés trois fois et avaient tous une réaction absolument négative.

M. le Professeur agrégé Gernez, de Lille, qui a vu des cas analogues, explique ceci par une « anergie de saturation » chez des vaccinés. C'est une hypothèse à laquelle nous ne pouvons nous rallier.

En résumé, on peut dire qu'il n'y a pas deux auteurs qui soient d'accord sur une question qui se complique par la multiplicité des antigènes employés par les divers expérimentateurs. Il est certain qu'on ne peut espérer avoir des résultats identiques avec une toxine et des corps bacillaires tués. Il est bien certain d'autre part que pour avoir avec une toxine de bacille d'Eberth (endotoxine ou exotoxine), des résultats toujours comparables, il faudrait pouvoir préparer cette toxine d'une façon toujours semblable et avoir un produit d'activité toujours le même. Or, on ne possède pas à l'heure actuelle de critère qui permette de comparer entre elles les différentes toxines éberthiennes. Rien ne prouve que toutes les souches de bacilles d'Eberth donnent des toxines analogues. Rien ne prouve que des toxines récentes ou vieilles puissent donner des I. D. R. comparables. Si les résultats sont si divergents, cela tient sans doute à

la diversité des produits employés, mais encore à leur grande variabilité de virulence et de pouvoir toxique. On comprend qu'un sujet immunisé puisse donner une intra-dermo réaction négative avec une toxine atténuée, qu'il donne au contraire une réaction plus ou moins positive avec une toxine douée de propriétés toxiques très accentuées. D'autre part, un sujet peut être immunisé contre la toxine et peut réagir positivement aux corps bacillaires, auquel cas il s'agit d'un phénomène d'allergie à l'égard des protéines de l'Eberth.

Lorsqu'on a lu les travaux publiés sur la question, et ils sont nombreux, on a l'impression d'un véritable imbroglio, et le problème ne pourra se clarifier davantage que lorsqu'on aura un test d'activité des toxines typhiques.

Quoi qu'il en soit, nous sommes obligés de convenir, à la lumière d'expériences ultérieures poursuivies, que les conclusions formulées avec MM. les Professeurs Arloing et Dufourt ne concordent pas avec l'ensemble des faits.

Si nos premières expériences avaient plaidé très fortement en faveur de l'idée qui nous faisait considérer la disparition de l'I. D. R. comme un phénomène d'immunité, les examens que nous avons pour suivis plus récemment nous obligent à apporter des atténuations à ce premier jugement, sans abandonner complètement nos premières hypothèses, car elles sont assises sur des faits bien observés. Il nous paraît que des conclusions aussi catégoriques et précises que celles que nous avons émises doivent comporter

des exceptions. Les réactions d'allergie doivent certainement venir troubler les phénomènes d'immunité et rendre difficile, voire incompréhensible, la lecture des résultats obtenus.

Des recherches nouvelles nous paraissent indispensables pour donner à l'I. D. R., à la toxine typhique, une signification plus précise.

Conclusions

L'étude des I. D. Réactions, soit aux bacilles tués, soit à l'exotoxine, soit à l'endotoxine typhiques, aboutit à des résultats discordants.

Théoriquement, les réactions positives obtenues chez des sujets ayant eu la typhoïde ou chez des vaccinés pourraient s'interpréter dans le sens d'une réaction allergique.

La disparition de ces réactions chez des individus vaccinés ou ayant eu la typhoïde pourrait s'interpréter comme le fait d'une immunisation.

De même, l'existence d'une réaction positive chez des sujets n'ayant pas eu la typhoïde pourrait s'interpréter comme le fait d'une non-immunité.

Dans une première étude, nous avons, en collaboration avec MM. les Professeurs Arloing et Dufourt, obtenu des résultats qui semblaient devoir justifier ces deux dernières hypothèses.

A la suite de travaux contradictoires exécutés par plusieurs auteurs (Teissier, Gernez, etc...), nous avons

repris l'étude des I.D.R. au vaccin, à l'endotoxine et à l'exotoxine typhiques. Nous sommes arrivés à des résultats tels, qu'il nous semble très difficile de conclure à une signification précise de ces réactions.

Elles ne peuvent s'interpréter de façon constante à notre avis, ni dans le sens d'une allergie, ni dans le sens d'une modification de l'état d'immunité. De nouvelles recherches semblent encore nécessaires.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
F. ARLOING

Vu :

LE DOYEN,
Jean LÉPINE

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 5 Novembre 1931.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

Pour le Recteur et par délégation :

LE VICE-PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
V. GRIGNARD

Bibliographie

- ALISSOFF (P.-A.) et MOROSKIN (N.-J.). — Diagnostic de la fièvre typhoïde par l'épreuve intradermique (en russe). *Microbiologitcheskig, J. iv*, n° 1, 1927.
- ALSTAEDT. — Zur typhus immunität. (Berlin, *Klin Woch*, 28 juin 1915.)
- ARLOING ET DUFOURT. — Vaccination cutanée, transcutanée et sous-cutanée contre l'infection pyocyannique du cobaye. Résultats comparatifs. (*C. R. Soc. Biol.*, t. xc, 23-2-24, page 477.)
- ARLOING (F.), DUFOURT (A.) ET PUJOS. — Intra-dermo réaction à la toxine typhique. Ses variations cliniques en rapport avec la réceptivité ou l'immunité typhique. Ses variations cliniques en rapport avec la réceptivité ou l'immunité typhique. (*Bull. Ac. Méd.*, 25 juin 1929.)
- AUSTRIAN. — The ohptalmo reaction in typhoïd Gener. (*Bull. of the Johns Hopkins Hospital*, janv. 1912.)
- AUSTRIAN ET BLOOMFIELD. — Observations on the typhoidin reaction. (*Aarch. Int. Med.*, xvii, 1916.)
- CHANTEMESSE. — Ophtalmo diagnostic de de la fièvre typhoïde. (*Bull. Ac. Méd.*, 23 juillet.)
- CHANTEMESSE ET WIDAL. — De l'immunité contre la fièvre typhoïde conférée par des substances solubles. (*Ann. Institut Pasteur*, 1888.)
- COSTA, BOYER, GIRAUD. — Essai d'intra-dermo dans la fièvre typhoïde. (*C. R. Soc. Biol.*, c. xcii, page 93).
- DECHAN (S.-J.). — The typhoïdin cutaneous reaction. (*The Univ. of Penna. Med.*, bull. xxii, 1909.)

- DELALANDE (J.) — Allergie typhique. (Thèse, Paris, 1929, Arnette.)
- FIESSINGER (N.) ET COTTAN. — Le pouvoir bactéricide du sérum et du plasma à l'égard du Bacille d'Eberth. (Presse Médicale, 19 septembre 1928.)
- FLOYD (C.) ET BARKET. — The typhoid cutaneous reaction. (Americ. Med. Journal Sc. Philadelphie, cxxxviii, 1909.)
- FLOYD ET BARKER. — General susceptibility in typhoid and colon infection as shown by the ophtalmic test. (Journ. of Med. Research, xx, 1909, 95.)
- FORCE ET STEVENS (Berkeley). — Further studies on typhoidin. (Arch. of Int. Med. xix, mars 1917.)
- GAY (E.-P.) ET FORCE (J.-W.). — Preliminary note on a skin reaction, indicating protection against typhoid gener. (Arch. of, Int. Med. Chicago, 1914, 471.)
- GERNEZ (Ch.). — Inoculation cutanée et défense de l'organisme. (Thèse, Lille, 1924.)
- GERNEZ (Ch.). — De la cuti-vaccination à l'immunité. (Etude biologique et clinique.)
- GERNEZ (Ch.). — Application de l'intra-dermo réaction à l'étude de l'allergie typhique et de l'immunité antityphique. (XVII^e Congrès d'Hyg., Paris, octobre 1930.)
- GILLOT (L.). — Contribution à l'étude de l'infection typhique expérimentale. (Thèse, Paris, 1919.)
- GLOUCKOFF (K.-J.), PRËOBVAJENSKAIA (K.-N.) ET SADOWSKI (P.-B.). — De la cuti-réaction dans la fièvre typhoïde. (C. R. Soc. Biol., xcix, 1928.)
- GOODMAN ET SUTTER. — The cutaneous reaction of Link in typhoid gener. (The Univ. of Penna Med. Bull.).
- HABABOU SALA. — Diagnostic de la fièvre tpyhoïde par l'intra-dermo réaction. (Soc. de Biol. de Strasbourg, t. xcvi, 1927, p. 279.)
- HARRIS (W.-H.) ET LARIMORE (O.-M.). — The production of experimental typhoid in the guinea pig with an in vivo prepared toxic filtrate of B. typhosus. (Journ. of. Exp. med., 1^{er} décembre 1928, p. 885-895.)

- HARRISSON, SMALLMANN, TULLOCH. — An investigation upon the blood changes following antityphic inoculation. (Journ. of Hygiène, juillet 1903, p. 380.)
- HEROLD ET TTAUT. — Skin reactions pneumococcal and others bacterial filtrats and extracts. (Journ. of Inf. dis., t. XL, mai 1927, p. 619.)
- KILGORE (E.-S.). — The typhoidin quotient. Quantitative studies of the cutaneous test of typhoid immunity. (Arch. of Int. Med., XVII, 1916.)
- KOLMER (J.-A.) ET BERGE (J.-H.). — The relation of the typhoidin skin reaction to immunity in typhoid gener. Anaphylactic skin reactions in relation to immunity. (Journ. of Imm., 1916, p. 409.)
- LAVERGNE (V. DE). — Etude sur la période d'incubation de la fièvre typhoïde. (Ann. Médic., XIII, 1923.)
- LAVERGNE (V. DE). — De la signification biologique des lésions intestinales de la fièvre typhoïde. (Ann. Méd., XIV, n° 5, nov. 1923.)
- LE BOURDELLÈS. — Intra-dermo réaction aux filtrats cultureux typhiques et paratyphiques. (Bull. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 14 juillet 1930.)
- LIEBERMANN ET ACEL. — Über das Wesen der Typhus immunität. (Deutsch Med. Woch, 1917, p. 867.)
- MALISH. — Das Chantemesse Phänomen bei Unterleibstyphus. (Wien. Kl. Woch, 1908, n° 39, p. 40.)
- ORSZAG (O.). — Über den diagnostischen wert der aphtalmo-reaktion bei typhus abdominalis. (Deutsch Med. Woch, 1908, p. 647.)
- REITANI (U.). — Intra-dermo réaction aux bacilles typhique et paratyphique chez des soldats avant et après vaccination. (Giornale dû Medecina militare, f. 1 et 2 janvier 1930.)
- RIVALIER (E.), REILLY (J.), CAMBRASSEDÈS (H.) ET DELALANDE (J.). — L'allergie typhique. (Gaz. des Hôpitaux, 5 et
- RIST. — Etudes sur la fièvre typhoïde (1^{er} mémoire). (Ann. de Méd. III, n° 1, janvier 1916.)

- RODRIGUEZ. — Sobre una dermoreaccionifica como elemento de diagnostico pronostico y receptividad. (Rev. de la Soc. de Hyg. e Microb., 1, 1925.)
- La dermatiforreaccion como indice de receptividad. (Semana Medica, Buenos-Aires, xxxiii, n° 1, 1926.)
- SALVADOR MAZZA. — Valor practico de la reaccion à la typhoïdine. (Prensa Med. Argentina, déc. 1918.)
- SPOT (W.). — Ueber die modernen methoden der Typhus diagnose. (Wiener Klin Woch, 1908, n° 28.)
- THOMPSON (T.-O.). — Notes of a cutaneous reaction for the possible diagnose of enteric group carriers enteric and dysenteric convalescent depot. (Wellington Journal of the Roy Army Med. Corps, Londres, xxxvii, 1921, p. 302.)
- TEISSIER (P.), REILLY (J.), RIVALIER (E.), CABBASSÉDÈS (H.) ET DELALANDE (J.). — Nouvellès recherches sur l'immunité typhique. Le problème de l'immunité locale. (Ann. de Méd., xxvii, n° 4, avril 1930.)
- 2° mémoire, t. xxviii, n° 5, décembre 1930.)
- ZINSSER (H.), WARD (H.) ET JENNINGS (F.). — The signifiacnce of bacterial allergy as a sign of resistance. (Jounr. of Imm., Baltimore, x, 1925, p. 719.)
- ZÖELLER. — Anatoxino réaction révélatrice de l'allergie diphtérique. (Soc. Méd. Hôp., 4 juillet 1924.)
- ZÖELLER. — Intra-dermo réaction à l'anatoxine diphtérique ou anatoxino-réaction. Notion d'allergie dans la diphtérie.
- ZÖELLER. — La réceptivité et l'immunité dans la diphtérie. Allergie diphtérique. (Press. Méd., 27 septembre 1924, p. 779-782.)
- ZÖELLER. — Réceptivité et immuinité à l'égard de la scarlatine. Intra-dermo réaction à la toxine streptococcique de Dick. (Soc. Méd. Hôp., 12 décembre 1924.)
-

Table des Matières

	Pages
AVANT-PROPOS	9
INTRODUCTION	11
CHAPITRE PREMIER.	
Historique	13
CHAPITRE II.	
Technique de l'intra-dermo. Ses modalités. Anti- gènes employés	25
Antigènes	26
CHAPITRE III.	
Sujets sains	29
Convalescents de typhoïde	32
Au cours de la typhoïde	35
Anciens typhiques	37
Vaccinés	39
CONCLUSIONS	49
BIBLIOGRAPHIE	51
